

**Substratstapel, insbesondere für die Kryokonservierung
biologischer Proben**

5 Die Erfindung betrifft ein Substrat zur Aufnahme und Lagerung einer Vielzahl von Proben und insbesondere ein Substrat für die Kryokonservierung biologischer Proben. Die Erfindung be-
trifft auch Verfahren zur Kryokonservierung von Proben mit
einem derartigen Substrat.

10

Es ist bekannt, biologische Proben (insbesondere biologisches
Gewebe, Gewebeteile, biologische Zellen, Zellgruppen, Zellbe-
standteile, Zellorganellen oder biologisch relevante Makromo-
leküle) dauerhaft im gefrorenen Zustand zu lagern (Kryokon-
servierung). Die biologischen Proben werden im gelösten oder
suspendierten Zustand auf einem Probensubstrat angeordnet,
das zur Kryokonservierung in eine Umgebung reduzierter Tempe-
ratur, z. B. in einen Kryotank überführt wird.

20 Aus der Praxis sind verschiedene Formen von Substraten für die Kryokonservierung bekannt, die auf der Grundlage von Trä-
gersystemen in der Labortechnik, wie z. B. aus Mikroti-
terplatten entwickelt wurden. Wichtige Anforderungen bei der
Entwicklung der herkömmlichen Substrate für die Kryokonser-
25 vierung bestanden in der Bereitstellung einer hohen Aufnahme-
kapazität, in der Anpassung an die Einfrier- und Lagerungsbe-
dingungen und in der Flexibilität und Funktionalität der Sub-
strate (Fähigkeit zur einfachen Anpassung an bestimmte Kon-
servierungsaufgaben, Fähigkeit zur erleichterten Probenent-
30 nahme im kryokonservierten Zustand). Nachteilig an den her-
kömmlichen Substraten (Probenkammern) für die Kryokonservie-
rung kann jedoch sein, dass eine kompakte Anordnung z. B. in
einem Kryotank mit einer Verwechslungsgefahr verbunden ist.

Es kann bspw. zu einer unbeabsichtigten Umverteilung von Substraten in einem Kryobehälter kommen, die nur durch aufwändige Maßnahmen zur Datenerfassung korrigiert werden kann.

- 5 Eine weitere Anforderung an Aufbewahrungssysteme für die Kryokonservierung besteht darin, dass eine kostengünstige Massenproduktion möglich sein soll. Mit Blick auf dieses Kriterium wären bspw. Schubladensysteme zur geordneten Ablage von Substraten in Kryobehältern nachteilig, da sie einen komplizierten Aufbau besitzen und ihre Anpassungsfähigkeit an
10 konkrete Konservierungsaufgaben beschränkt ist.

Die genannten Probleme treten nicht nur bei Substraten zur Probenhalterung für die Kryokonservierung, sondern allgemein
15 bei Probenträgern für flüssige (suspendierte oder gelöste) oder partikelförmige Proben biologischen oder synthetischen Ursprungs für Bearbeitungs-, Reaktions- oder Lagerungszwecke auf.

- 20 Die Aufgabe der Erfindung ist es, ein verbessertes Substrat zur Aufnahme einer Vielzahl von Proben bereitzustellen, mit dem die Nachteile der herkömmlichen Substrate (Probenkammern) insbesondere zur Kryokonservierung überwunden werden und das insbesondere einen kompakten Aufbau besitzt, kostengünstig
25 als Massenprodukt herstellbar ist und eine Probenablage mit verminderter Verwechslungsgefahr ermöglicht. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung verbesserter Verfahren zur Kryokonservierung von Proben und insbesondere zur Zuführung oder Entnahme von Proben an einem Substrat insbesondere unter Tieftemperaturbedingungen.
30

Diese Aufgaben werden durch Substrate und Verfahren mit den Merkmalen gemäß den Patentansprüchen 1 oder 25 gelöst.

Vorteilhafte Ausführungsformen und Anwendungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Vorrichtungsbezogen wird die o. g. Aufgabe durch die allgemeine technische Lehre gelöst, ein Substrat zur Aufnahme einer Vielzahl von Proben bereitzustellen, das einen Stapelverbund aus einer Vielzahl von Substratplatten umfasst. Die Substratplatten sind als Teilsubstrate im Stapel durch mindestens eine Verankerungsachse lösbar verbunden. Die erfindungsgemäße Kombination einzelner Substratplatten zu einem Stapel besitzt die folgenden Vorteile. Durch die Verbindung der Substratplatten mit der Verankerungsachse ist die Reihenfolge der Substratplatten im Stapel festgelegt. Eine unbeabsichtigte Umordnung der Substratplatten ist ausgeschlossen. Des Weiteren dienen die Substrate als gegenseitige Abdeckung (Verschlussfunktion). Dadurch wird eine gegenseitige Kontamination verschiedener Proben sicher verhindert. Vorteilhaft ist ferner, dass der Substratstapel mit der Verankerungsachse, die aus einem einzigen Teil bestehen kann, sicher gegen unbeabsichtigte Manipulationen verriegelt werden kann. Das erfindungsgemäße Substrat besitzt einen vereinfachten Aufbau, der vollständig aus tieftemperaturtauglichen Materialien herstellbar und für eine kostengünstige, massenhafte Produktion geeignet ist.

25

Der Stapelverbund umfasst mindestens zwei Substratplatten (oder: Paletten), von denen wenigstens eine Substratplatte zur Probenaufnahme eingerichtet ist. Eine Substratplatte zur Probenaufnahme ist allgemein ein Behältnis oder Träger, in oder auf dem wenigstens eine Probe freiliegend oder abgedeckt angeordnet ist. Die geometrische Form des Behältnisses oder Trägers kann je nach den konkreten Aufgaben des Substrats verschieden gewählt sein. Beispielsweise kann eine

30

Substratplatte eine oder mehrere topfförmige oder langgestreckte Probenkammern enthalten.

Die Substratplatten sind im Stapel mit einer bestimmten Stapelrichtung übereinander angeordnet. Die Verankerungsachse verläuft vorzugsweise parallel zu der Stapelrichtung. Wenn die Substratplatten eine ebene Form besitzen, sind entsprechend die Stapelrichtung und die Verankerungsachse senkrecht zu den Substratplattenebenen ausgerichtet. Die Verankerungsachse weist als Bauteil vorzugsweise eine im Wesentlichen starre Gestalt auf, sie ist vorzugsweise auch in einem Zustand ohne Zugspannung biegefest, eigensteif und formstabil. Es ist insbesondere für das Schwenken einzelner Platten aus dem Stapel vorzugsweise genau (ausschließlich) eine Verankerungsachse vorgesehen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung besitzt jede Substratplatte eine Lagerbohrung, durch die die Verankerungsachse hindurchtritt. Die Lagerbohrungen der Substratplatten und die Verankerungsachse bilden eine Lagerung für die Substratplatten, so dass vorteilhafterweise eine stabile Positionierung der Substratplatten relativ zueinander erzielt wird. Die Lagerbohrungen und die Verankerungsachse können jede passende, runde oder eckige Querschnittsform besitzen. Ein kreisrunder Querschnitt der Lagerbohrungen wird jedoch für die formschlüssige Anordnung einer drehbaren Verankerungsachse bevorzugt.

Wenn gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform die Substratplatten eine rechteckige Form besitzen und die Lagerbohrung jeweils in einer Ecke der Substratplatten vorgesehen ist, werden die Substratplatten vorteilhafterweise im Stapelverbund in Bezug auf mindestens zwei Plattenränder fluchtend übereinander angeordnet. Wenn des Weiteren alle Substratplat-

ten die gleiche Grundfläche besitzen, wird vorteilhafterweise ein gerader, kompakter Substratplattenstapel mit allseits ausgerichteten Plattenrändern gebildet.

- 5 Vorteilhafterweise kann mit dem erfindungsgemäßen Substrat eine Modulkonstruktion realisiert werden, in der eine Vielzahl von Substratplattenstapeln wiederum stapel- und/oder reihenweise miteinander verbunden werden, wobei der Verbund wiederum durch eine oder mehrere Verankerungsachsen verriegelt werden kann.
- 10

Gemäß einer besonders vorteilhaften Variante der Erfindung kann vorgesehen sein, dass die Lagerbohrung mindestens einer der Substratplatten im Stapelverbund am Rand der Substrat-

15 platte eine Einführungsöffnung aufweist, durch die sich die Lagerbohrung zum Umfang der Substratplatte hin öffnet. Die Bereitstellung der Einführungsöffnung bedeutet, dass die Lagerbohrung eine im Rand der jeweiligen Substratplatte geformte Ausnehmung darstellt. Dies ermöglicht ein laterales Ansetzen oder Abnehmen der Substratplatte von der Verankerungs-

20 platte, ohne dass die axial auf der Verankerungsachse aufgereihten Substratplatten sämtlich abgenommen werden müssen. Die Einführungsöffnung der Lagerbohrung erhöht damit die Flexibilität bei der Anwendung des erfindungsgemäßen Substrats,

25 in dem auf die jeweiligen Substratplatten frei zugegriffen werden kann. Besonders bevorzugt ist es, wenn alle Substratplatten jeweils mit der Einführungsöffnung an der Lagerbohrung ausgestattet sind.

- 30 Weitere Vorteile können sich ergeben, wenn die Einführungsöffnung ein Einsetzen oder Abnehmen der jeweiligen Substratplatte nur bei einer vorgegebenen geometrischen Ausrichtung der Substratplatte relativ zur Verankerungsachse ermöglicht. Hierzu sind die folgenden Maßnahmen vorgesehen. Die Einfüh-

rungsöffnung bildet wenigstens über einen Teil der Dicke der Substratplatte eine Kragenöffnung mit einer Breite, die geringer als die Querschnittsdimension, insbesondere geringer als der Durchmesser der Lagerbohrung ist. Die Verankerungs-
5 achse besitzt mindestens in Teilabschnitten eine Dicke derart, dass sie durch die Kragenöffnung geschoben werden kann. Es können an der Verankerungsachse Teilabschnitte verminderter Dicke vorgesehen sein, axial entsprechend der Position der Kragenöffnung in Stapelrichtung und/oder radial als ein-
10 geschnittene Schlüsselflächen gebildet sind. Wenn die Substratplatte und die Verankerungsachse relativ zueinander so ausgerichtet werden, dass die Kragenöffnung und der Teilabschnitt mit verminderter Dicke zueinander ausgerichtet sind, kann die Substratplatte in einer Richtung senkrecht zur Ver-
15 ankerungsachse von dieser abgezogen werden.

Wenn gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung die Verankerungsachse an ihrem oberen Ende eine Auskragung aufweist, kann ein Anschlag zur Fixierung der Substratplatten im
20 Stapelverbund gebildet werden. Die Auskragung besitzt vorzugsweise einen Durchmesser, der größer als der Durchmesser der Lagerbohrung in den Substratplatten ist.

Gemäß eine weiteren Variante ist die Verankerungsachse in den
25 Lagerbohrungen drehbar angeordnet. Dies ermöglicht vorteilhafterweise erstens eine passende Ausrichtung der Verankerungsachse relativ zu den Kragenöffnungen im Stapelverbund, zweitens eine Verschwenkbarkeit einzelner Substratplatten (siehe unten) und drittens eine Fixierung der Verankerungs-
30 achse durch Festschrauben an einer Basisplatte.

Gemäß einer weiteren vorteilhaften Abwandlung der Erfindung können im Stapel der Substratplatten weitere Komponenten enthalten sein, die andere Funktionen als die Probenaufnahme er-

- füllen. Beispielsweise kann mindestens eine Datenspeichereinrichtung, eine Basisplatte und/oder eine Abdeckplatte vorgesehen sein, die jeweils vorzugsweise die gleiche äußere Form wie die Substratplatten besitzen. Vorteilhafterweise kann in
5 der Basisplatte und/oder der Abdeckplatte ein Datenspeicher integriert sein, in dem elektronisch oder optisch Informationen gespeichert werden, die das Substrat und/oder die gespeicherten Proben charakterisieren.
- 10 Wenn gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung die Verankerungsachse mit einer untersten Substratplatte oder der Basisplatte versenkbar, z. B. durch eine Schraubverbindung verbunden ist, kann der Substratplattenverbund vorteil-
15 hafterweise zwischen der Auskragung am oberen Ende der Verankerungsachse und entsprechend der untersten Substratplatte oder der Basisplatte eingeklemmt werden. Der Zustand, in dem alle Substratplatten im Stapel gegenseitig fixiert sind, wird auch als Fixierposition bezeichnet.
- 20 Besondere Vorteile für den Zugriff auf einzelne Substratplatten oder einzelne Proben auf den Substratplatten ergeben sich, wenn die Substratplatten aus dem Stapel um die Verankerungsachse verschwenkbar sind. Alternativ oder zusätzlich
25 kann auch eine Verschiebbarkeit einzelner Substratplatten senkrecht zur Ausrichtung der Verankerungsachse vorgesehen sein, wobei in diesem Fall die Substratplatte aus dem Verbund mit den übrigen Substratplatten und der Verankerungsachse lösbar ist. Hierzu ist vorzugsweise vorgesehen, dass die Ver-
30 ankerungsachse durch eine Verdrehung von der abgesenkten Fixierposition in eine Drehposition, in der die Substratplatten entsprechend einem Spielraum in Stapelrichtung beweglich und um die Verankerungsachse verschwenkbar sind, und/oder in eine Freigabeposition überführt werden kann, in der mindestens eine Substratplatte vom Stapel getrennt werden kann.

Die Stabilität des Verbundes der Substratplatten kann erhöht werden, wenn gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung Eingriffsmittel vorgesehen sind, die eine laterale Verschiebung der Substratplatten relativ zueinander, insbesondere mindestens in einer Richtung senkrecht zur Stapelrichtung verhindern. Beispielsweise können auf ebenen Seitenflächen der Substratplatten Profilierungen vorgesehen sein, die im Substratverbund ineinander greifen. Die Profilierungen bestehen bspw. aus noppenförmigen Vorsprüngen auf einer Plattenseite und komplementären Ausnehmungen auf der entgegengesetzten, angrenzenden Plattenseite. Vorteilhafterweise kann der gegenseitige Eingriff derartiger Profilierungen durch eine Lockerung der Verankerungsachse freigegeben werden.

Gemäß einer abgewandelten Variante umfassen die Eingriffsmittel eine formschlüssige Schiebeführung. Die Schiebeführung umfasst zum Beispiel mindestens einen Steg auf einer Seitenfläche einer Substratplatte, der mit einer Nut auf einer Seitenfläche einer angrenzenden Substratplatte zusammenwirkt. Anstelle der ineinander greifenden Stege und Nuten an den Rändern der im Stapel benachbarten Seitenflächen können andere Schiebeführungen, wie zum Beispiel Kombinationen aus Zylinderstiften mit passenden Bohrungen oder Schwalbenschwanzführungen vorgesehen sein. Mit den Schiebeführungen können die Substratplatten wie Schubladen zusammengeschoben und voneinander getrennt werden.

Bei der Realisierung der Erfindung werden zwei grundsätzliche Ausführungsformen unterschieden. Im ersten Fall, in dem das Substrat auch als Drehstapel-Substrat bezeichnet ist, sind die Substratplatten relativ zueinander verschwenkbar und ggf. auch verschiebbar. Beim Drehstapel-Substrat ist die Verankerungsachse ein einstückiger Stab oder Stift, der sich über

die gesamte Höhe des Stapels aus Substratplatten (und aus ggf. vorgesehenen zusätzlichen, plattenförmigen Komponenten) erstreckt. Vorteilhafterweise besitzt der Stab entlang seiner Länge Schnittflächen (Schlüsselflächen), die für eine bestimmte Ausrichtung relativ zu den Kragenöffnungen der Lagerbohrungen ein Einsetzen oder Abziehen der jeweiligen Substratplatte ermöglichen. Vorteilhafterweise bildet die Verankerungsachse in diesem Fall sowohl den Anschlag für eine gemeinsame Ausrichtung der Substratplatten als auch eine Spanneinrichtung für den Substratplattenstapel.

Im zweiten Fall, in dem das Substrat auch als Schiebestapel-Substrat bezeichnet wird, sind die Substratplatten relativ zueinander ausschließlich verschiebbar. Beim Schiebestapel-Substrat umfasst die Verankerungsachse vorzugsweise eine Vielzahl von Achsenssegmenten entsprechend der Anzahl von Substratplatten (oder zusätzlichen, plattenförmigen Komponenten) im Substratstapel. Die Bildung der Verankerungsachse aus einer Vielzahl von Achsenssegmenten besitzt den folgenden besonderen Vorteil. Mit der Zahl der Substratplatten (oder zusätzlichen Komponenten im Stapel), die jeweils mit einem Achsenssegment ausgestattet sind, ist automatisch die richtige Länge der Verankerungsachse vorgegeben.

Jedes Achsenssegment besitzt einen zylinderförmigen Körper mit einer Höhe, die im wesentlichen der Dicke der Substratplatten entspricht und einem Durchmesser, der dem Durchmesser der Lagerbohrungen entspricht. An den Ober- und Unterseiten der Achsenssegmente sind zueinander komplementäre Vorsprünge und Ausnehmungen vorgesehen, die im zusammengesetzten Stapel von Substratplatten ineinander greifen. Je nach der Ausrichtung der z. B. schlitzförmigen Ausnehmungen können einzelne Substratplatten aus dem Verbund des Stapels gezogen oder im Stapel blockiert werden.

Weitere Vorteile der Erfindung in Bezug auf die Probenhandhabung können sich ergeben, wenn die Substratplatten jeweils eine Kompartimentanordnung mit einer Vielzahl von topfförmigen Probenreservoirien aufweisen. Die geometrische Anordnung der Probenreservoirie kann an die geometrische Anordnung an Mikro- oder Nanotiterplatten angepasst werden, wie sie in der Labortechnik üblich sind. Des Weiteren können die Substratplatten an sich jeweils mit einem elektronischen oder optischen Datenspeicher ausgestattet sein, der zur Speicherung von Informationen über die in der jeweiligen Substratplatte aufgenommenen Proben eingerichtet ist.

Besondere Vorteile für die Anwendung der Erfindung der Kryokonservierung ergeben sich, wenn die Substrate vollständig aus Kunststoff, z. B. TPX, PE, PTFE, PU o. dgl. bestehen. In diesem Fall können die Teile der Substrate kostengünstig mit einem Spritzgussverfahren hergestellt und anschließend zusammengesetzt werden. Vorteilhafterweise kann der Stapelverbund auch miniaturisiert werden. Beispielsweise besitzen die Substratplatten Seitenlängen, die geringer als 10 cm, vorzugsweise kleiner als 6 cm sind.

Ein wichtiger und bei Substraten für die Kryokonservierung bisher unerreichter Vorteil der Erfindung besteht darin, dass das erfindungsgemäße Substrat aus mehreren Komponenten (insbesondere Verankerungsachse, Substratplatten) aus gleichen oder verschiedenen Kunststoffen herstellbar ist, die in allen Betriebszuständen eine ausreichende Stabilität gewährleisten und relativ zueinander beweglich sind. Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass die verwendeten Kunststoffe bei Raumtemperatur zwar relativ weich und verformbar, aber dennoch ausreichend stabil sind. Bei den tiefen Konservierungstemperaturen hingegen sind die Kunststoffe hart und un-

elastisch, wobei sie bei angepassten thermischen Ausdehnungskoeffizienten ihre relative Beweglichkeit bewahren.

Verfahrensbezogen beruht die Erfindung auf der allgemeinen technischen Lehre, Proben zur Kryokonservierung in einem erfindungsgemäßen Substrat mit einem Plattenstapel abzulegen und im Stapelverbund einzufrieren. Dabei kann die Bildung des Stapels vor oder nach der Ablage der Proben erfolgen. Die Beschickung des Substratplatten nach Bildung des Stapels kann den Vorteil besitzen, dass unbeabsichtigte Vertauschungen von Substratplatten vermieden werden. Die Beschickung des Substratplatten vor Bildung des Stapels kann Vorteile in Bezug auf die Handhabung der Substratplatten zum Beispiel in einem Labor besitzen. Gemäß einer vorteilhaften Variante der Erfindung werden einzelne Substratplatten im gefrorenen oder aufgetauten Zustand aus dem Stapelverbund geschwenkt und/oder geschoben, so dass einzelne Proben gezielt aus dem erfindungsgemäßen Substrat entnommen werden können.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung werden aus der folgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen ersichtlich. Es zeigen:

Figuren 1 bis 3: Perspektivansichten eines Drehstapel-Substrats gemäß der Erfindung;

Figuren 4 und 5: Teilansichten von Substratplatten eines Drehstapel-Substrats von oben und von unten;

Figur 6: eine Perspektivansicht einer Verankerungsachse eines Drehstapel-Substrats;

Figuren 7 und 8: Illustrationen eines Basisteils eines Drehstapel-Substrats;

5 Figur 9: eine Perspektivansicht eines Schiebestapel-Substrats gemäß der Erfindung;

Figur 10: eine vergrößerte Darstellung eines Achsen-segments;

10 Figur 11: eine Teilansicht einer Substratplatte in einem Schiebestapel-Substrat; und

Figur 12: ein Basisteil eines Schiebestapel-Substrats.

15

Die in den Figuren 1 bis 3 gezeigte bevorzugte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Drehstapel-Substrats 100 umfasst einen Stapel 10 aus Substratplatten 11, 12, 13, die mit einer Verankerungsachse 20 miteinander verbunden und auf einem Ba-

20 sisteil 60 angeordnet sind. Es kann vorgesehen sein, dass wenigstens eine Platte im Stapel 10 eine elektronische oder optische Datenspeichereinrichtung 50 (z. B. FLASH-Speicher) umfasst.

25 Die Substratplatten 11, 12, 13 sind jeweils ebene, plattenförmige Bauteile mit einer rechteckigen Grundform, auf deren oberen Seite die Kompartimentanordnung 40 mit einer Vielzahl von Probenreservoirien 41, 42, 43 gebildet ist. Die Probenreservoirie 41, 42, 43 sind jeweils topfförmige Vertiefungen mit

30 einem umlaufenden, kreisförmigen Rand. Die obere Seite der Substratplatten (z. B. 13 in Figur 2) weist einen umlaufenden Rand 17 auf, der sich an mindestens einer Seite zur Bereitstellung der Eingriffsmittel 30 (siehe unten) erweitert und der über die Plattenebene höher aufragt als die Ränder der

Probenreservoir 41, 42, 43. Aus Schutzgründen kann über die obere Seite der Substratplatten eine Schutzfolie gespannt sein, die auf dem Rand 17 aufliegt.

- 5 Die Substratplatten 11, 12, 13 sind aus Kunststoff oder ggf. einem Verbundmaterial aus einem Kunststoff hergestellt, in den ein Metall (zum Beispiel Aluminium) eingebettet ist. In mindestens eine der Substratplatten kann ein Speicher, wie zum Beispiel ein magnetischer, optischer oder elektronischer
10 Speicher integriert (eingelegt, eingegossen oder eingespritzt) sein.

Die Platten im Stapel 10 weisen an mindestens einer Seite Manipulationsöffnungen 70 (zum Beispiel 71 in Figur 2 oder 72
15 in Figur 9) auf. Die Manipulationsöffnungen 70 dienen dem Eingriff von Manipulationsgeräten, Werkzeugen oder anderen Hilfsgeräten, mit denen insbesondere der Transport des gesamten Substrats oder von einzelnen Platten durchgeführt wird.

- 20 Die vergrößerte Teilansichten der Substratplatten 11, 12 in den Figuren 4 und 5 zeigen in einer Ecke der Substratplatte jeweils die Lagerbohrung 15, die sich über die Einführöffnung 16 zum Umfang der Substratplatten 11, 12 hin öffnet. Die Einführöffnung 16 besitzt eine sich etwa über die Hälfte der Dicke der Substratplatte 11 erstreckende Kragenöffnung 18, an
25 der die Breite der durch die Einführöffnung 16 gebildeten Lücke geringer als der Durchmesser der Lagerbohrung 15 ist. Der Kragen (Rand der Kragenöffnung 18) bildet bei passender Ausrichtung der Verankerungsachse relativ zur Substratplatte ein
30 Rückhaltelement (siehe unten).

Auf der unteren Seite der Substratplatte 11 (Figur 4) ist neben der Lagerbohrung 15 als Profilierung ein noppenförmiger Vorsprung 32 vorgesehen, der zusammen mit einer Profilierung,

wie zum Beispiel der Ausnehmung 31 auf der angrenzenden oberen Seite der benachbarten Substratplatte 12 (Figur 5) die Eingriffsmittel 30 des Drehstapel-Substrats 100 bildet.

- 5 Die Verankerungsachse 20 umfasst gemäß Figur 6 einen durchgehenden Stab 21 mit einem bestimmten Außendurchmesser entsprechend dem Durchmesser der Lagerbohrungen 15 in den Substratplatten und einer am oberen Ende vorgesehenen Auskragung 22 mit einem größeren Durchmesser. Entlang der Länge des Stabes
10 21 sind Schnitt- oder Schlüsselflächen 23 vorgesehen, an denen die Dicke des Stabes 21 auf die Breite der Kragenöffnung 18 der Einführungsöffnung 16 vermindert ist. Die Schlüsselflächen 23 besitzen eine axiale Länge, die größer oder gleich der Länge der Kragenöffnungen 18 (in Stapelrichtung) sind,
15 und einen axialen Abstand, der im wesentlichen dem Abstand der Kragenöffnungen 18 der Substratplatten in Stapelrichtung entspricht.

- Am unteren Ende des Stabes 21 ist ein Gewinde 24 vorgesehen.
20 Das Gewinde 24 kann über die gesamte Länge der Verankerungsachse 20 verlaufen, so dass diese wie eine Schraube aufgebaut ist. Diese Gestaltung ermöglicht einen einfachen Zuschnitt der gewünschten Länge einer Verankerungsachse. Am oberen Ende des Stabes 21 ist in der Auskragung 22 ein Schlitz 25 vorge-
25 sehen. Die Verankerungsachse 20 besteht aus Kunststoff oder ggf. einem Verbundmaterial aus Kunststoff, in den ein Metallkern (zum Beispiel aus Aluminium) eingebettet ist.

- Die in Figur 7 gezeigte Basisplatte 60 bildet einen untersten
30 Träger für den Stapel 10 der Substratplatten 11, 12, 13. Die Basisplatte 60 besitzt auf ihrer oberen Seite eine Gewindebohrung 61, die entsprechend der Position der Lagerbohrungen 15 ausgerichtet und zur Aufnahme des Gewindes 24 der Verankerungsachse 20 eingerichtet ist. Des Weiteren ist analog zur

Ausnehmung 31 eine Ausnehmung 62 auf der oberen Seite der Basisplatte 60 vorgesehen.

Die Basisplatte 60 besitzt eine Ausnehmung 63 zur Aufnahme
5 eines magnetischen, elektronischen oder optischen Datenspeichers (nicht dargestellt). Der Datenspeicher wird in die Ausnehmung 63 eingelegt und durch Vorsprünge 64 an den Rändern der Ausnehmung 63 fixiert. Alternativ kann ein Eingießen oder Einspritzen des Datenspeichers vorgesehen sein. Parallel zur
10 Plattenebene besitzt die Ausnehmung 63 mindestens eine seitliche Öffnung, durch die einerseits auch bei zusammengesetztem Stapel der Datenspeicher einschiebbar ist und andererseits ein elektrischer Anschluss für den Datenspeicher durchführbar ist. So verweist das Bezugszeichen 65 auf eine
15 Schnittstellenöffnung (siehe auch Figur 12). Wird der Datenspeicher beispielsweise durch einen Compact-FLASH-Speicher gebildet, kann durch die Schnittstellenöffnung 65 ein Stecker mit Kontaktstiften zum Anschluss an den Compact-FLASH-Speicher eingeführt und ggf. seitlich an der Basisplatte zu-
20 mindest zeitweilig fixiert (z. B. mit einer Clips-Verbindung) werden. Über die Schnittstelle kann der Datenspeicher mit einer externen Steuereinrichtung verbunden werden.

Die am Beispiel der Basisplatte 60 beschriebene Anbringung
25 des Datenspeichers kann auch an mindestens einer der Substratplatten oder der Abdeckplatte vorgesehen sein.

Figur 8 illustriert den ersten Schritt beim Aufbau eines erfindungsgemäßen Drehstapel-Substrats 100. Zunächst wird die
30 Verankerungsachse 20 locker in das Basisteil 60 eingeschraubt, so dass die Schlüsselflächen 23 senkrecht zur Einführungsöffnung 16 stehen. In diesem angehobenen Zustand, der auch als Freigabeposition bezeichnet wird, befinden sich die Schlüsselflächen 23 entlang der Länge der Verankerungsachse

jeweils in einer Höhe über der Basisplatte, dass die Kragenöffnungen (18) der Substratplatten im Stapel jeweils mit den Schlüsselflächen 23 ausgerichtet sind. In der Freigabeposition kann die Verankerungsachse durch die Einführungsöffnungen 5 16 in die Lagerbohrung eingeführt oder aus dieser heraus geschoben werden. In der Freigabeposition wird die unterste Substratplatte 11, die ggf. bereits mit Proben beschickt ist, auf die Basisplatte 60 geschoben. Da die unterste Schlüsselfläche 23 passend ausgerichtet ist, kann die Substratplatte 10 11 vorgeschoben werden, bis die Verankerungsachse 20 durch die Lagerbohrung 15 verläuft. Anschließend werden weitere Substratplatten entsprechend der Länge der verwendeten Verankerungsachse 20 aufgeschoben.

15 Die Verankerungsachse 20 befindet sich nach Vervollständigung des Stapels 10 zunächst noch in dem angehobenen Zustand der Freigabeposition. Durch die Verdrehung der Verankerungsachse z. B. mit einem Schraubenzieher, der in den Schlitz 25 der Auskragung 22 (s. Figur 6) eingreift, wird die Verankerungs- 20 achse 20 abgesenkt. Wenn die Verankerungsachse 20 in die Basisplatte 60 eingeschraubt wird, geht die Ausrichtung der Schlüsselflächen 23 mit den Kragenöffnungen 18 entlang der Länge der Verankerungsachse 20 verloren. Die Substratplatten 11, 12, 13 können nicht mehr vom Stapel 10 getrennt werden.

25 Beim Einschrauben wird zunächst ein Zustand erreicht, in dem die Substratplatten 11, 12, 13 zwischen der Auskragung 22 der Verankerungsachse 21 und der Basisplatte 60 in Stapelrichtung noch einen Spielraum besitzen und geringfügig beweglich sind. Dieser Zustand wird auch als Drehposition der Verankerungs- 30 achse 20 bezeichnet. In der Drehposition ist der Spielraum der Substratplatten 11, 12, 13 größer als die Höhe der Profilierungen 31, 32, so dass die Substratplatten 11, 12, 13 aus dem Stapel um die Verankerungsachse 20 herausgeschwenkt werden können.

Zur Verriegelung des Stapelverbundes wird die Verankerungs-
achse 20 fest in die Basisplatte 60 eingeschraubt. Dieser Zu-
stand wird auch als Fixierposition der Verankerungsachse 20
bezeichnet. In der Fixierposition werden die Substratplatten
5 zusammengedrückt, so dass die Eingriffsmittel 31, 32 ineinan-
der greifen und eine weitere Verschiebung oder Verschwenkung
der Substratplatten blockieren.

In der Fixierposition kann das Einfrieren und Lagern des Sub-
10 strats 100 zum Beispiel bei der Temperatur des flüssigen
Stickstoffs oder im Dampf des flüssigen Stickstoffs (Normal-
druck) erfolgen. Wenn einzelne Proben, wie z. B. aus der Sub-
stratplatte 12 gemäß Figur 1 entnommen werden sollen, kann
die Verankerungsachse 20 durch Lockerung der Verschraubung an
15 der Basisplatte 60 in die Drehposition überführt werden. In
diesem Zustand werden die Eingriffsmittel 31, 32 freigegeben,
so dass die Substratplatte 12 seitlich um die Verankerungs-
achse 20 nach außen verschwenkbar ist (Fig. 1). Die Verdre-
hung der Verankerungsachse 20 und/oder der Substratplatte 12
20 können so gewählt werden, dass die Schlüsselflächen 23 mit
den Einführungsöffnungen 16 passend zusammenwirken, so dass
die Substratplatte 12 vom Stapel 10 getrennt werden kann. Im
Drehstapel-Substrat 100 sind bspw. 1 bis 20 Substratplatten
übereinander angeordnet. Je nach der gewünschten Plattenzahl
25 wird eine Verankerungsachse 20 mit geeigneter Länge verwen-
det.

In Figur 8 wird die Verankerungsachse zu Illustrationszwecken
in der Fixierposition gezeigt, obwohl der Stapel noch nicht
30 vervollständigt ist.

Es stellt einen besonderen Vorteil der Erfindung dar, dass
die Verankerungsachse zwischen den Freigabe-, Dreh- und Fi-
xierpositionen allein durch eine Verdrehung, zum Beispiel

durch das Einschrauben in die Basisplatte verstellt werden kann. Die Anhebung beim Schrauben wird durch die Steigung des Gewindes 24 bestimmt. Damit kann vorteilhafterweise durch die Zahl der Umdrehungen der Verankerungsachse die Überführung
5 zwischen den verschiedenen Positionen festgelegt werden.

Allgemein ist an einem Substratstapel vorzugsweise mindestens ein Informationsträger vorgesehen, der durch die o. g. Datenspeicher und/oder durch zusätzliche Speichermedien, wie zum
10 Beispiel einen Barcode gebildet wird.

Eine bevorzugte Ausführungsform eines Schiebestapel-Substrats 200 ist in den Figuren 9 bis 12 illustriert. Beim Schiebestapel-Substrat 200 sind die Eingriffsmittel 30 als formschlüssige Schiebeführung zum Beispiel aus Stegen 33 und Nuten 34
15 geformt, die als gerade Führungsschienen zueinander komplementär an den Rändern der Ober- und Unterseiten der Substratplatten gebildet sind. Im Stapel hintergreifen Stege 33 einer Substratplatte die Nuten 34 der benachbarten Substratplatte, so dass der Stapel durch aufeinanderfolgendes Aufschieben der
20 Substratplatten gebildet wird. Auch bei dieser Variante kann eine einstückige Verankerungsachse 20 mit den Schlüsselflächen 23 vorgesehen sein, um nach Vervollständigung des Stapels 10 eine weitere Verschiebung der Substratplatten zu unterbinden.
25

Bevorzugt wird jedoch bei dem Schiebestapel-Substrat eine aus Achsenssegmenten 26 gebildete Verankerungsachse 20 verwendet. Diese besitzt den Vorteil, dass die Länge der Verankerungs-
30 achse 20 einfach durch die Zahl der benutzten Achsenssegmente 26 passend zur Zahl der Substratplatten eingestellt wird.

Jedes Achsenssegment 26 umfasst gemäß Figur 10 einen zylindrischen Körper, an dessen Ober- und Unterseiten zueinander kom-

plementäre, schlitzförmige Ausnehmungen 27 und Vorsprünge 28 gebildet sind. Im zusammengesetzten Schiebestapel-Substrat 200 greift ein Vorsprung 28 jeweils in die Ausnehmung 27 des darunterliegenden Achsenssegments 26. Wenn die Ausrichtung der schlitzförmigen Ausnehmungen und Vorsprünge 27, 28 parallel zur Ausrichtung der Eingriffsmittel 33, 34 verläuft, können Substratplatten durch Schieben in der Fügerichtung voneinander getrennt werden. Wenn die schlitzförmigen Ausnehmungen und Vorsprünge 27, 28 anders ausgerichtet sind, wird die gegenseitige Verschiebung der Substratplatten blockiert.

Die Achsenssegmente 26 sind in den Lagerbohrungen 15 (siehe Figur 11) drehbar angeordnet. Vorzugsweise werden die Substratplatten mit den Achsenssegmenten vorgefertigt. Bei der Vorfertigung werden die Achsenssegmente bei Raumtemperatur in die Lagerbohrungen der Substratplatten eingepresst. Bei der Betriebstemperatur der Kryokonservierung, bei der die Elastizität der Materialien stark beschränkt ist, können die Achsenssegmente 26 kaum mehr zerstörungsfrei aus den Lagerbohrungen 15 entfernt werden.

Auch beim Schiebestapel-Substrat 200 ist ein Basisteil 60 (Figur 12) vorgesehen, in dem entsprechend ein Achsenssegment 26 angeordnet ist.

Die Substratplatten und Verankerungsachsen der Substrate 100, 200 werden vorzugsweise durch Spritzguss aus TPX, PE, PTFE o. dgl. hergestellt. Die Seitenlängen der Substratplatten sind bspw. im Bereich von 10 mm bis 20 cm oder darüber, wie z. B. 50 cm oder 80 cm gewählt. Die Dicke der Substratplatten beträgt bspw. 4 mm bis 5 cm oder mehr. Die Zahl der Probenreservoirs 41, 42, 43 je Substratplatte ist von der Größe der Substratplatte und der Probenreservoirs abhängig und beträgt bspw. 20 bis 200 für kleinere Formate. Bei größeren Formaten

kann die Zahl erheblich höher sein und zum Beispiel 5000 bis 10000 betragen.

Die Größe und Form der Probenreservoirs sind von den biologischen Proben (insbesondere biologisches Gewebe, Gewebeteile, biologische Zellen, Zellgruppen, Zellbestandteile, Zellorganellen oder biologisch relevante Makromoleküle) abhängig, die gelagert werden sollen.

Abweichend von den dargestellten Ausführungsbeispielen können je nach den Anforderungen bei Anwendung des erfindungsgemäßen Substrats Modifizierungen insbesondere in Bezug auf die Geometrie der einzelnen Teile vorgesehen sein. Beispielsweise ist es erfindungsgemäß nicht zwingend erforderlich, dass alle Substratplatten die gleiche Grundfläche besitzen. Vielmehr können Substratplatten mit verschiedenen Grundflächen im Stapel kombiniert werden. Beispielsweise kann die Grundfläche im Stapel nach oben hin kleiner werden. Des Weiteren ist nicht zwingend vorgesehen, dass die Verankerungsachsen und Lagerbohrungen jeweils einen runden Querschnitt besitzen. Es kann auch eine Verankerungsachse mit einem eckigen Querschnitt vorgesehen sein. Schließlich können bei der Drehstapel-Variante die Schlüsselflächen relativ zueinander verschieden ausgerichtet sein, so dass bei der Verdrehung der Verankerungsachse jeweils eine Substratplatte freigegeben und die übrigen blockiert werden.

Die in der Beschreibung, den Zeichnungen und den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können einzeln oder in Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausgestaltungen von Bedeutung sein. Insbesondere können die für das Drehstapel-Substrat beschriebenen Merkmale beim Schiebestapel-Substrat (oder umgekehrt) vorgesehen sein.

PATENTANSPRÜCHE

- 5 1. Substrat (100, 200) zur Aufnahme einer Vielzahl von Proben, das umfasst:
- eine Vielzahl von Substratplatten (11, 12, 13), die als Stapel (10) übereinander angeordnet sind, und
 - eine Verankerungsachse (20), mit der die Substratplatten (11, 12, 13) verbunden sind.
- 10
2. Substrat nach Anspruch 1, bei dem jede Substratplatte (11, 12, 13) eine Lagerbohrung (15) aufweist, durch die Verankerungsachse (20) hindurch tritt.
- 15
3. Substrat nach Anspruch 2, bei dem die Substratplatten (11, 12, 13) eine rechteckige Form besitzen und die Lagerbohrung (15) jeweils in einer Ecke der Substratplatten (11, 12, 13) vorgesehen ist.
- 20
4. Substrat nach Anspruch 2 oder 3, bei dem die Lagerbohrung (15) mindestens einer der Substratplatten (11, 12, 13) am Rand eine Einführungsöffnung (16) zur seitlichen Einführung der Verankerungsachse (20) in die Lagerbohrung (15) aufweist.
- 25
5. Substrat nach Anspruch 4, bei dem die Einführungsöffnung (16) eine Kragenöffnung (18) mit einer relativ zum Durchmesser der Lagerbohrung (15) geringeren Breite bildet und die Verankerungsachse (20) mindestens in Teilabschnitten ihrer Länge eine Dicke besitzt, die kleiner oder gleich der Breite der Kragenöffnung (18) ist.
- 30

6. Substrat nach mindestens einem der vorher
sprüche, bei dem die Verankerungsachse (20) an ihrem
oberen Ende eine Auskragung (22) aufweist.
- 5 7. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden An-
sprüche, bei dem die Verankerungsachse (20) drehbar
angeordnet ist.
- 10 8. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden An-
sprüche, bei dem der Stapel (10) mindestens eine Da-
tenspeichereinrichtung (50), eine Basisplatte (60)
und/oder eine Abdeckplatte enthält.
- 15 9. Substrat nach Anspruch 8, bei dem die Basisplatte (60)
einen Datenspeicher (65) enthält.
- 20 10. Substrat nach Anspruch 8 oder 9, bei dem die Veranke-
rungsachse (20) mit einer untersten Substratplatte
(11) oder der Basisplatte (60) lösbar verbunden ist.
- 25 11. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden An-
sprüche, bei dem mindestens eine Substratplatte (12)
im Stapel (10) um die Verankerungsachse (20)
verschwenkbar ist.
- 30 12. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden An-
sprüche, bei dem mindestens eine Substratplatte (11,
12, 13) im Stapel (10) senkrecht zur Verankerungsachse
(20) verschiebbar ist.
13. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden An-
sprüche, bei dem die Substratplatten (11, 12, 13) Ein-
griffsmittel (30) aufweisen, die eine laterale Ver-
schiebung der Substratplatten (11, 12, 13) mindestens

in einer Richtung senkrecht zu einer Stapelblockieren.

- 5 14. Substrat nach Anspruch 13, bei dem die Eingriffsmittel (30) mindestens eine Profilierung (31) auf einer Seitenfläche einer Substratplatte (11, 12, 13) umfassen, die mit einer komplementären Profilierung (32) auf einer Seitenfläche einer angrenzenden Substratplatte (11, 12, 13) zusammenwirkt.
- 10 15. Substrat nach Anspruch 13 oder 14, bei dem die Verankerungsachse (20) durch Verdrehung von einer abgesenkten Fixierposition, in der alle Substratplatten (11, 12, 13) im Stapel (10) gegenseitig fixiert sind, in 15 eine Drehposition, in der die Substratplatten (11, 12, 13) entsprechend einem Spielraum in Stapelrichtung beweglich und um die Verankerungsachse verschwenkbar sind, und/oder in eine Freigabeposition überführt werden kann, in der mindestens eine Substratplatte (11, 20 12, 13) vom Stapel (10) getrennt werden kann.
- 25 16. Substrat nach Anspruch 13, bei dem die Eingriffsmittel (30) durch eine formschlüssige Schiebeführung gebildet werden.
- 30 17. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die Verankerungsachse (20) einen einstückigen Stab (21) umfasst, der sich über die Höhe des Stapels (10) erstreckt.
18. Substrat nach den Ansprüchen 17 und 5, bei dem der Stab (21) Schlüsselflächen (23) aufweist, die die Teilabschnitte mit der Dicke bilden, die kleiner oder gleich der Breite der Kragenöffnung (18) ist.

19. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 16, bei dem die Verankerungsachse (20) eine Vielzahl von Achsenssegmenten (26) umfasst.
- 5
20. Substrat nach Anspruch 19, bei dem die Achsenssegmente (26) jeweils einen zylinderförmigen Körper mit einer Höhe, die im wesentlichen der Dicke der Substratplatten (11, 12, 13) entspricht, und einem Durchmesser aufweisen, der dem Durchmesser der Lagerbohrungen (15) entspricht, wobei an Ober- und Unterseiten der Achsenssegmente (26) zueinander komplementäre Ausnehmungen (27) und Vorsprünge (28) vorgesehen sind, die im zusammengesetzten Stapel (10) von Substratplatten (11, 12, 13) ineinander greifen.
- 10
- 15
21. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die Substratplatten (11, 12, 13) jeweils eine Kompartimentanordnung (40) mit einer Vielzahl von Probenreservoirs (41, 42, 43) aufweisen.
- 20
22. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem mindestens eine Substratplatte (11) einen Datenspeicher enthält.
- 25
23. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die Substratplatten aus Kunststoff bestehen.
- 30
24. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die Substratplatte (11, 12, 13) Seitenlängen besitzen, die kleiner als 10 cm sind.

25. Verfahren zur Kryokonservierung von Probe
Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, mit den Schritten:

- Ablage der Proben auf den Substratplatten (11, 12, 13), und
- Einfrieren der Substratplatten (11, 12, 13) im Verbund des Stapels (10).

26. Verfahren nach Anspruch 25, bei dem der Stapel (10) der Substratplatten (11, 12, 13) vor der Ablage der Proben erfolgt.

27. Verfahren nach Anspruch 25, bei dem der Stapel (10) der Substratplatten (11, 12, 13) nach der Ablage der Proben erfolgt.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 27, bei dem einzelne Substratplatten im gefrorenen oder aufgetauten Zustand aus dem Stapel (10) geschwenkt und/oder geschoben werden.

29. Verwendung eines Substrats nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Lagerung flüssiger oder partikelförmiger Proben.

30. Verwendung eines Substrats nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Tieftemperatur-Kryospeicherung biologischer Proben.

1/3

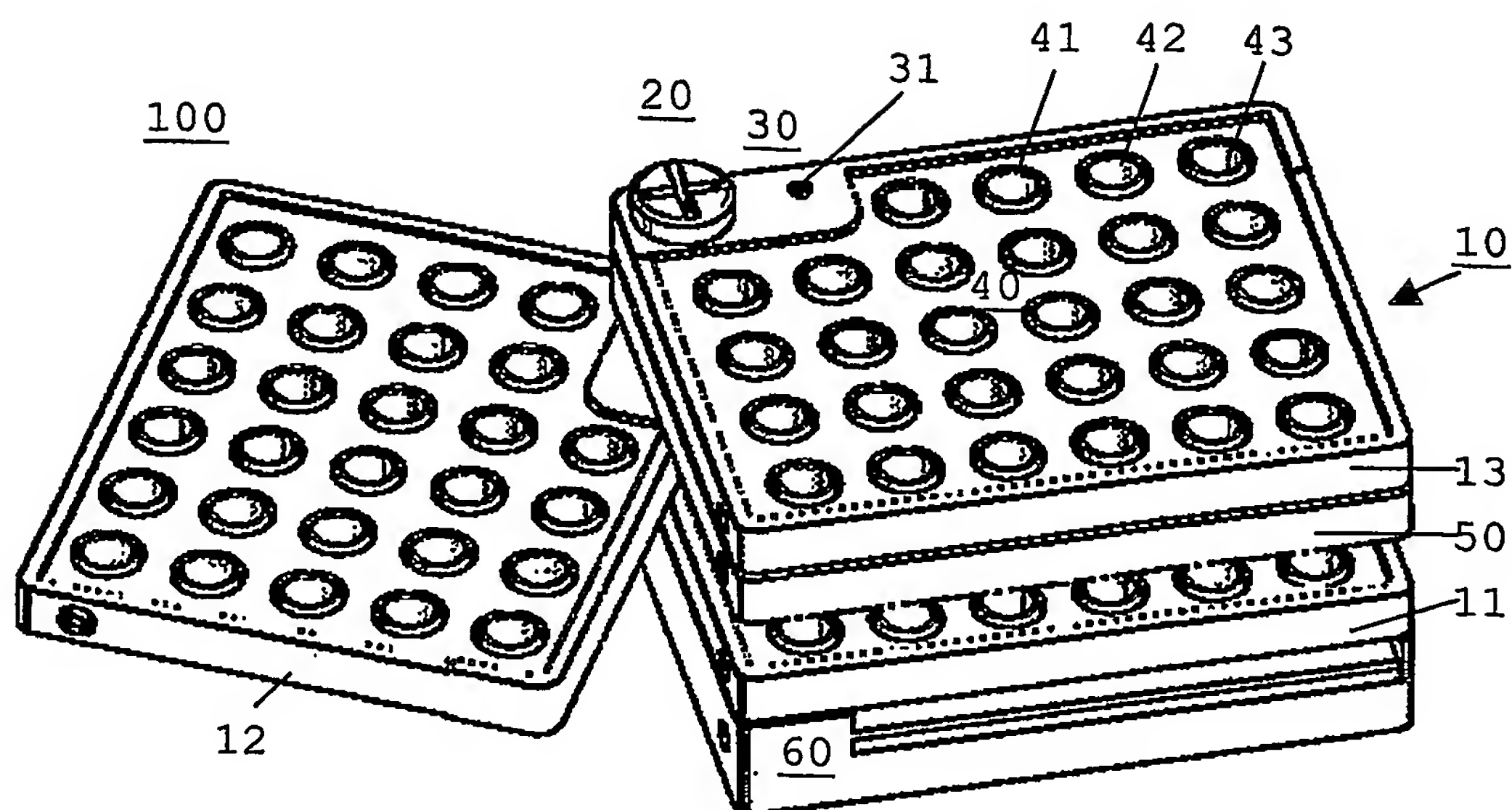


Figure 1

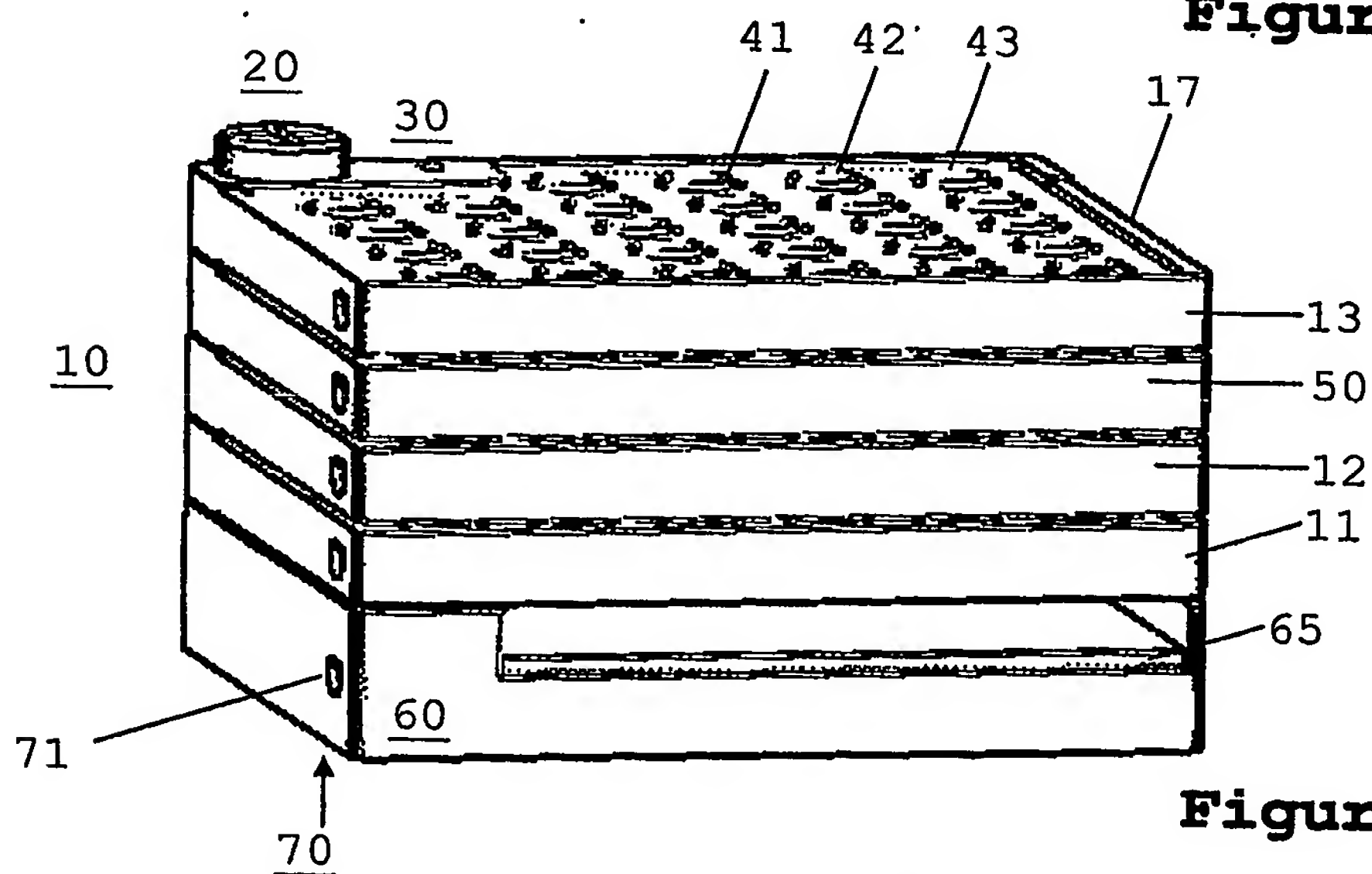


Figure 2

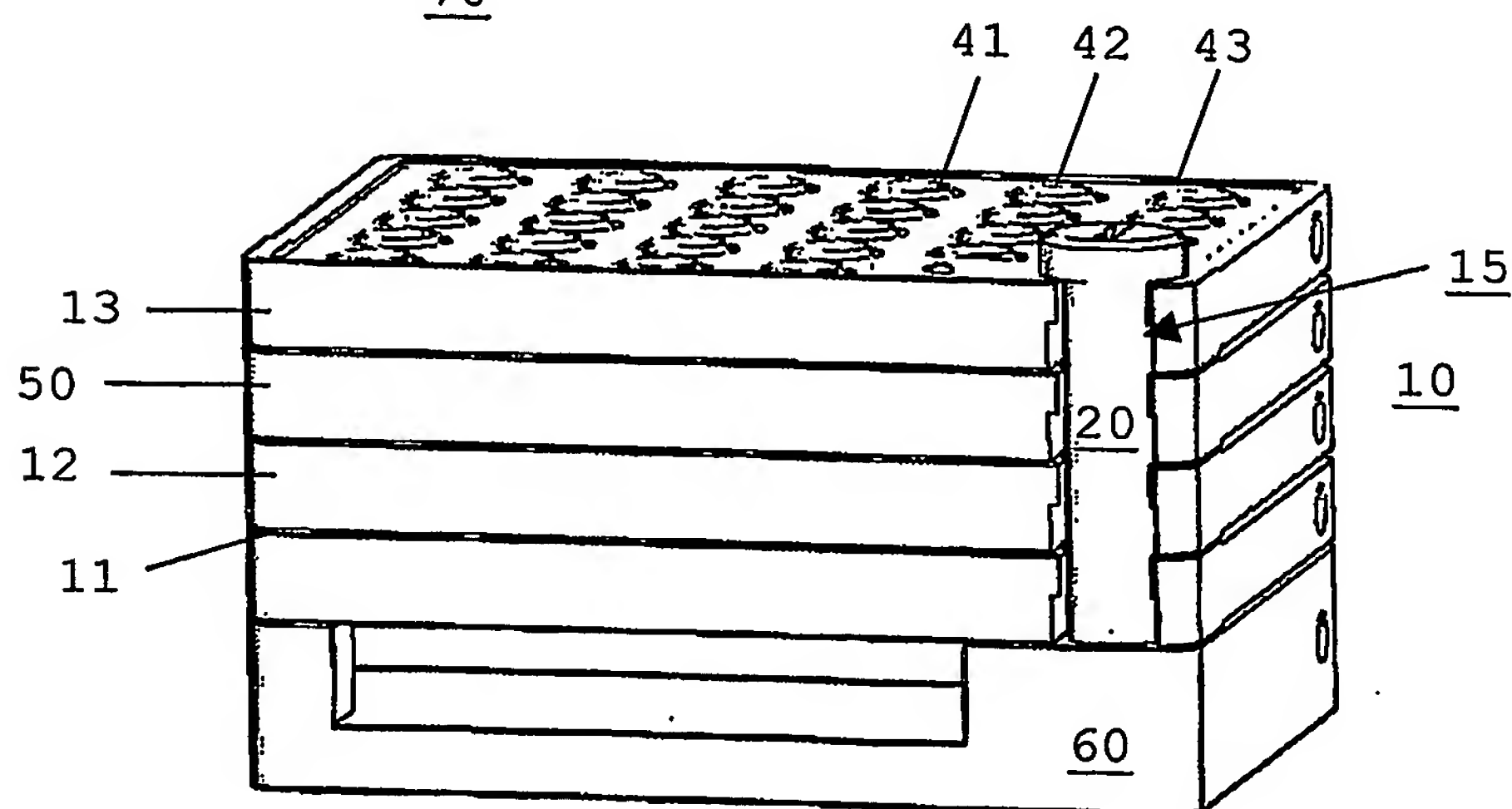
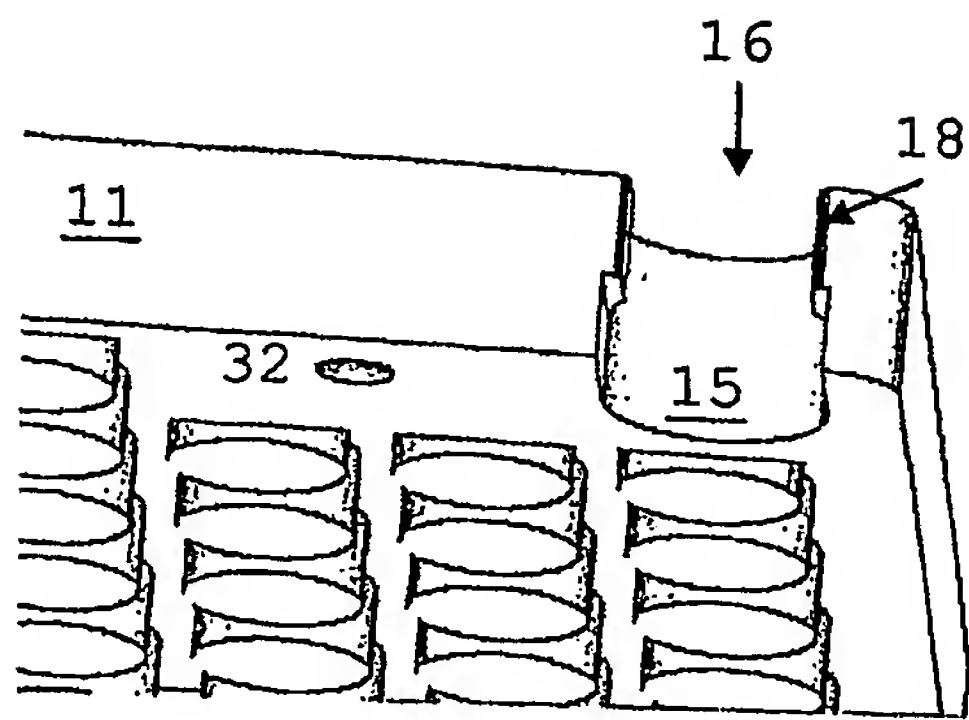
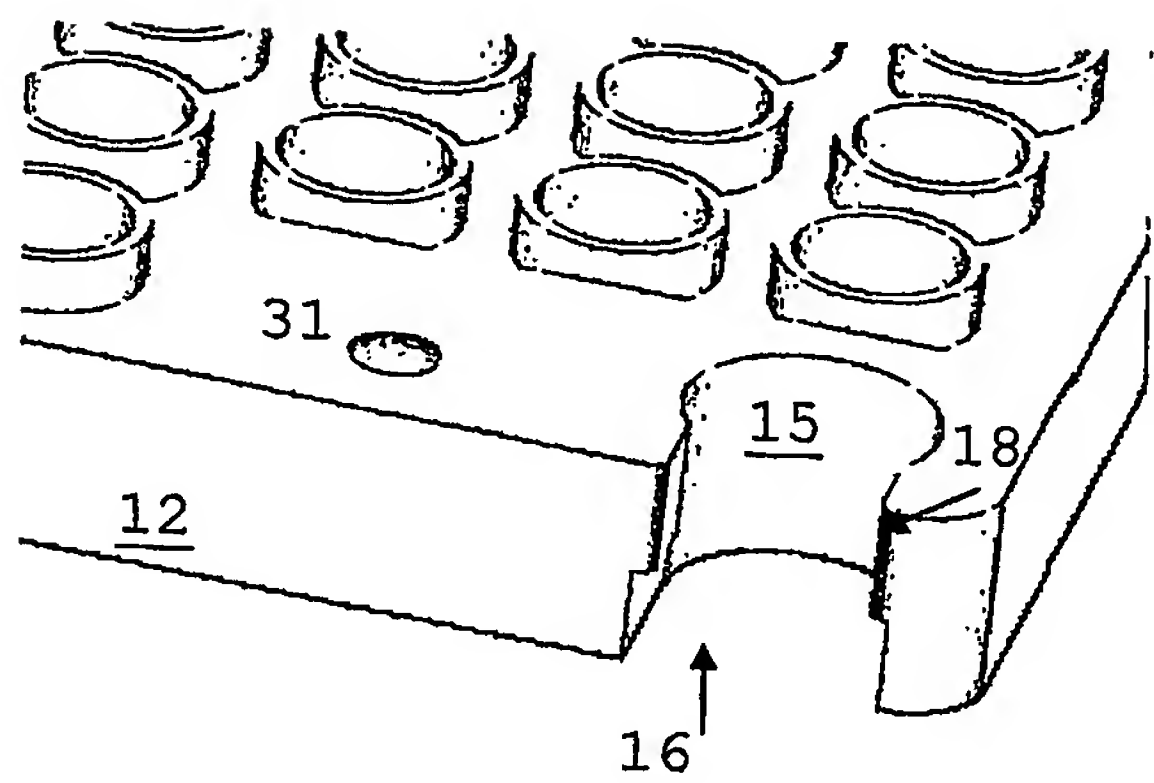


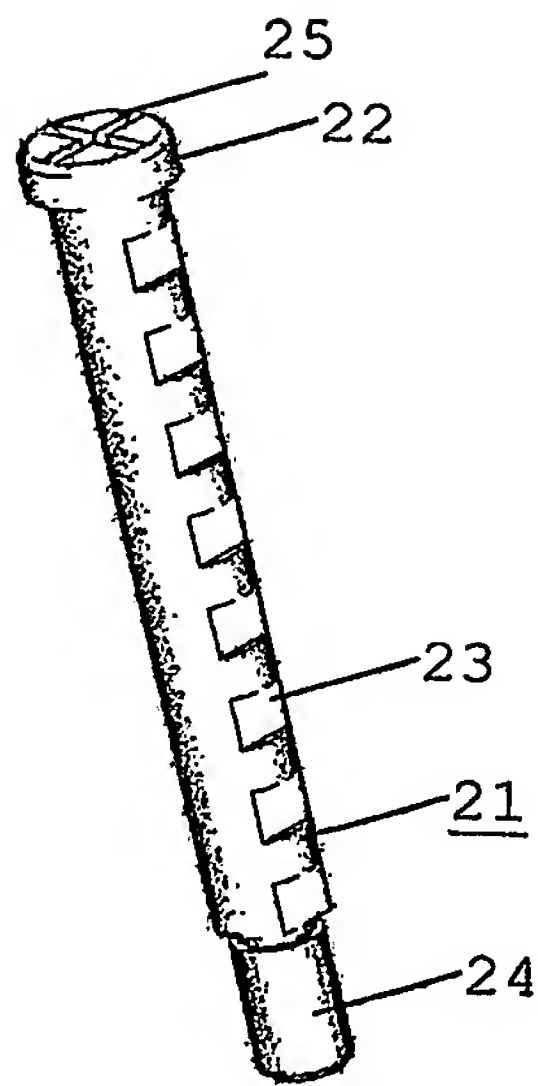
Figure 3



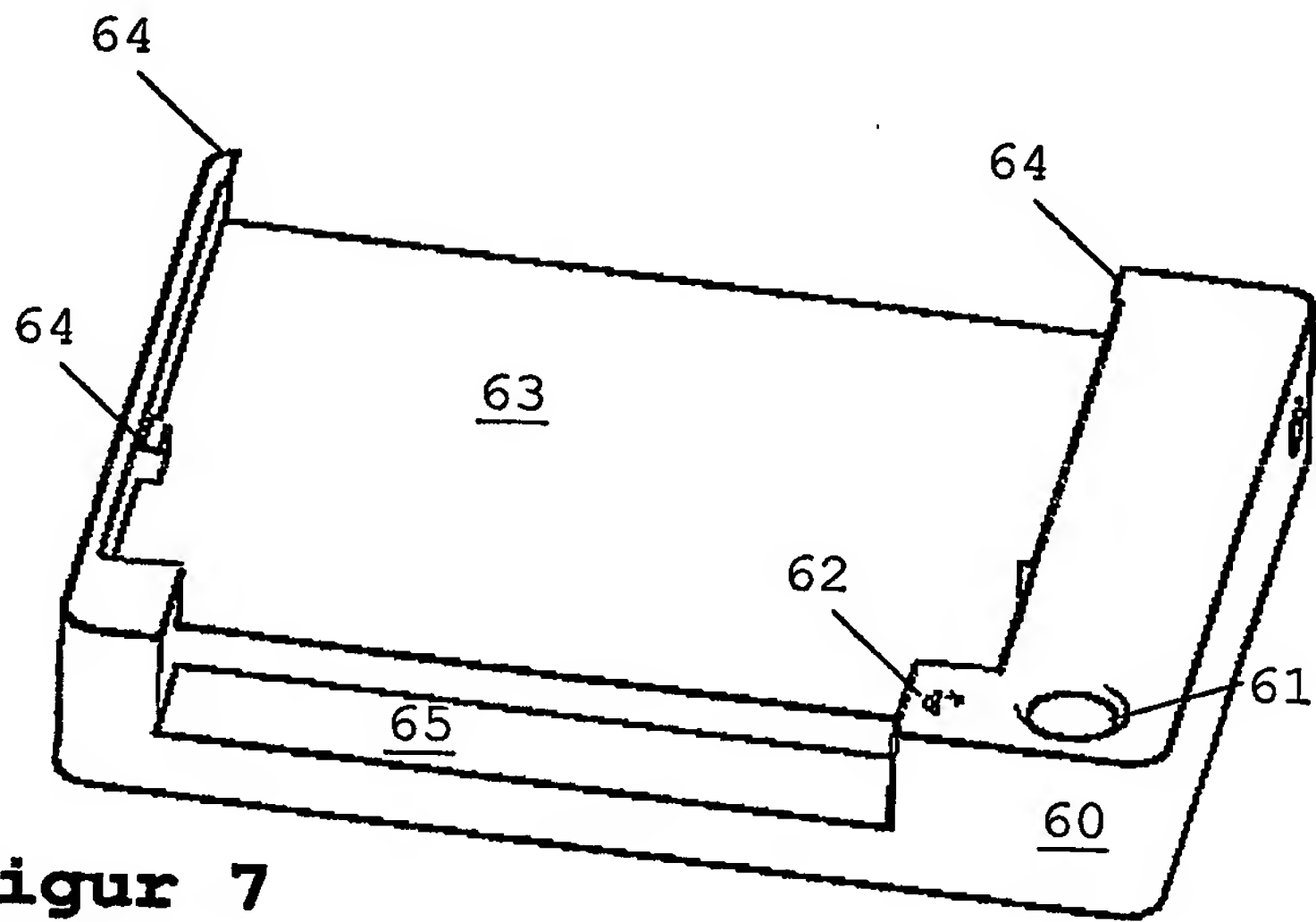
Figur 4



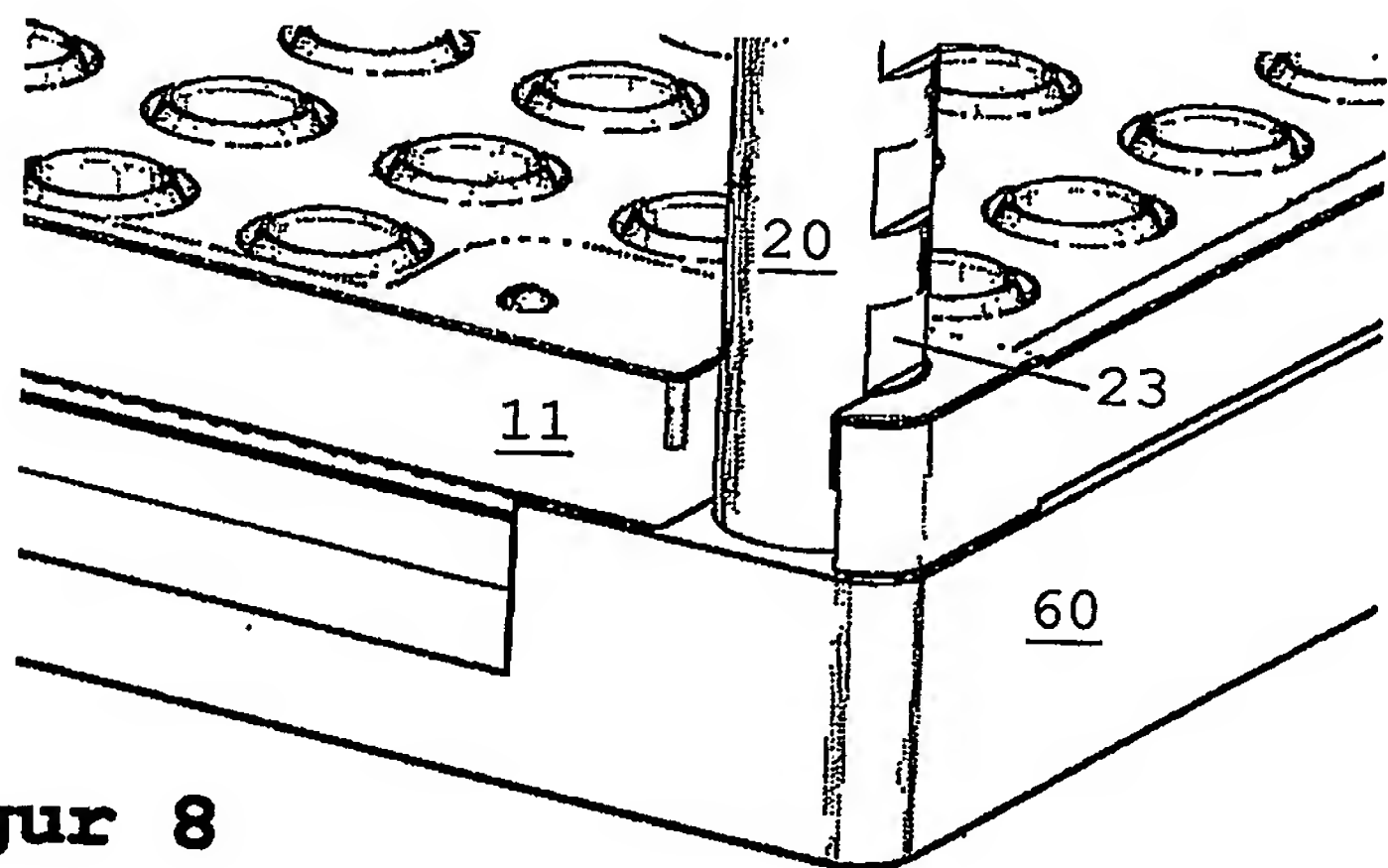
Figur 5



Figur 6

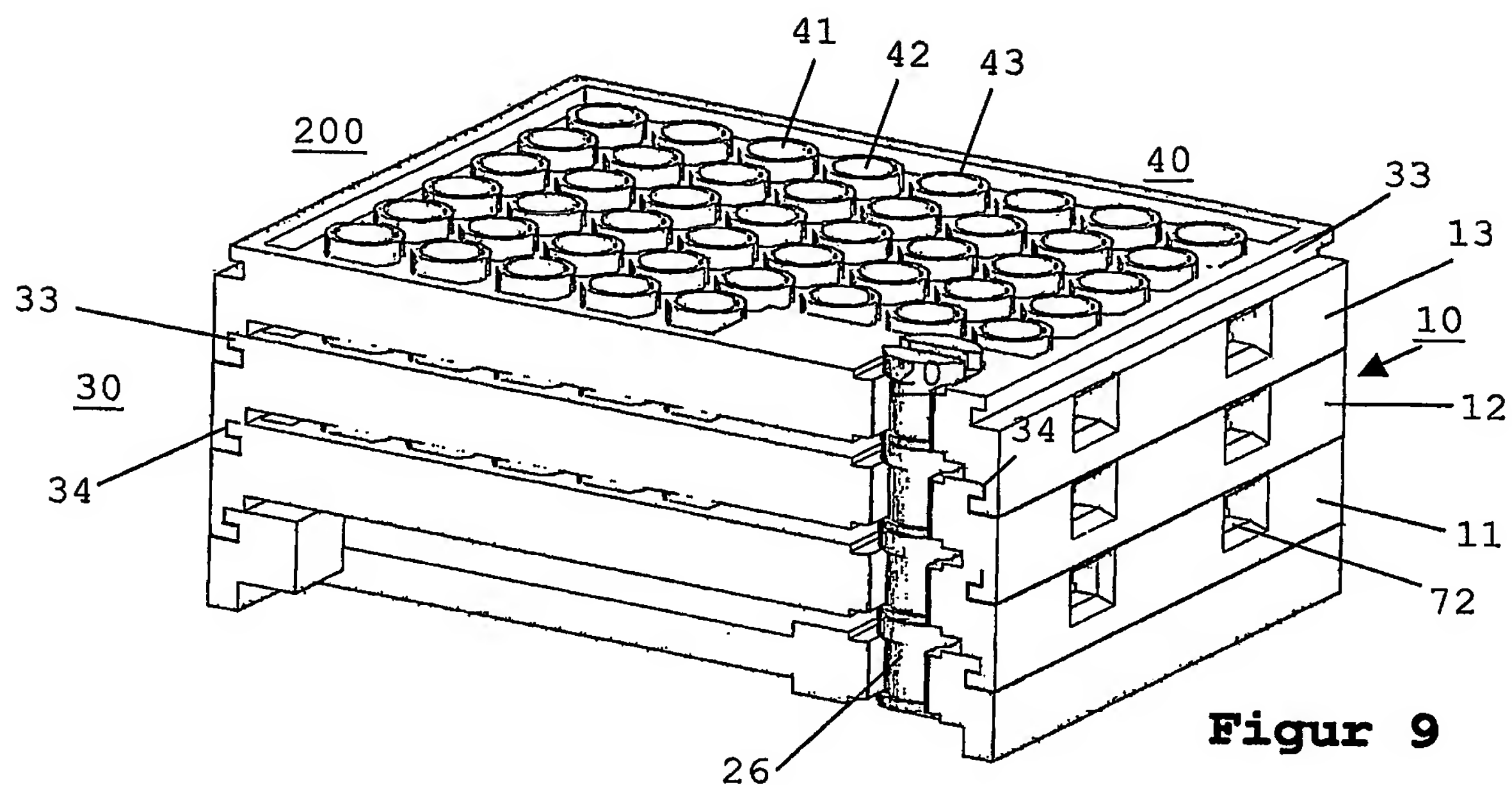


Figur 7

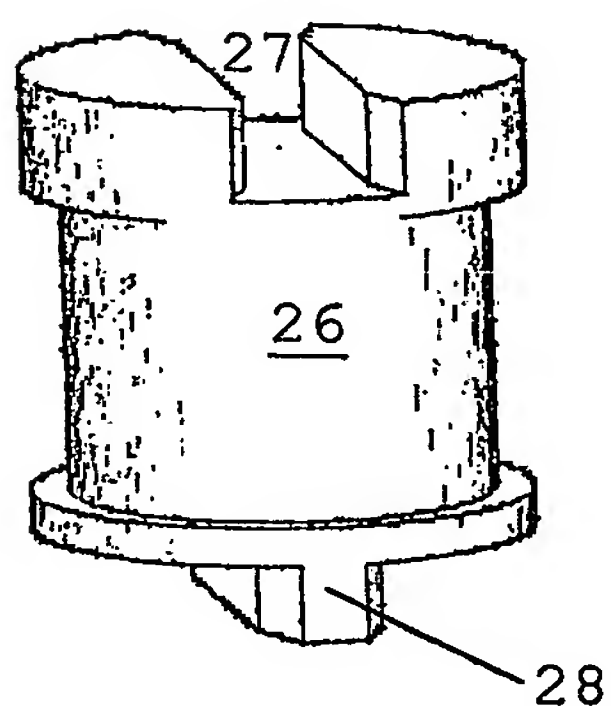


Figur 8

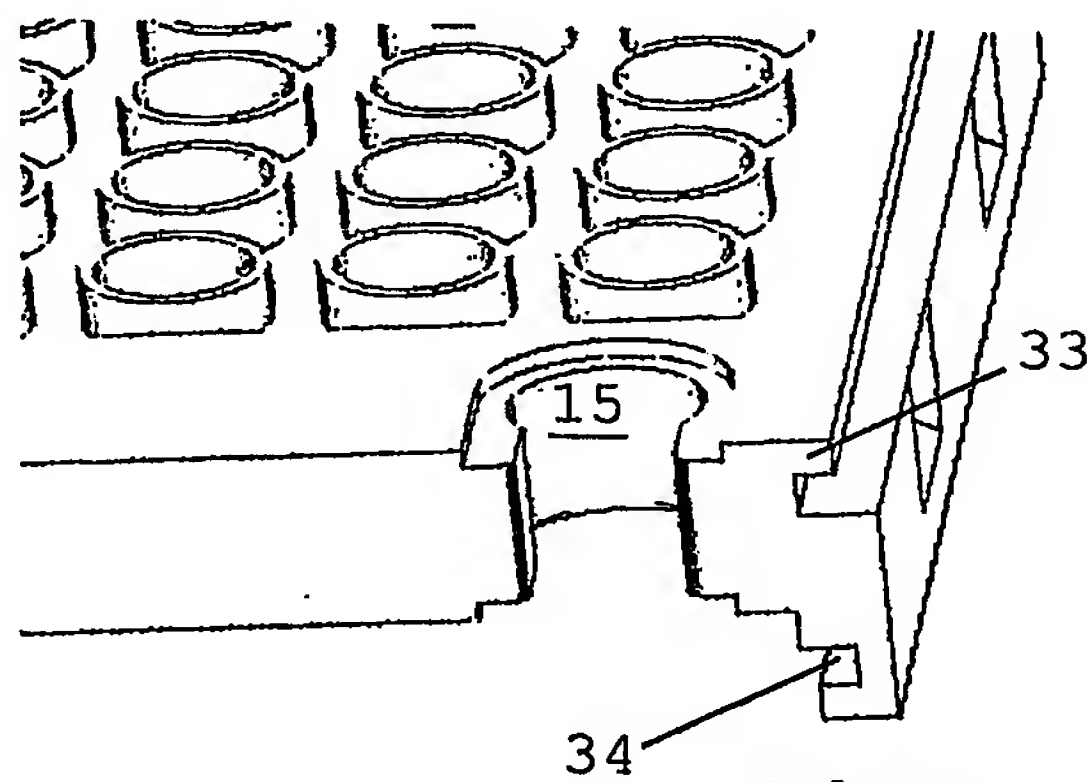
3/3



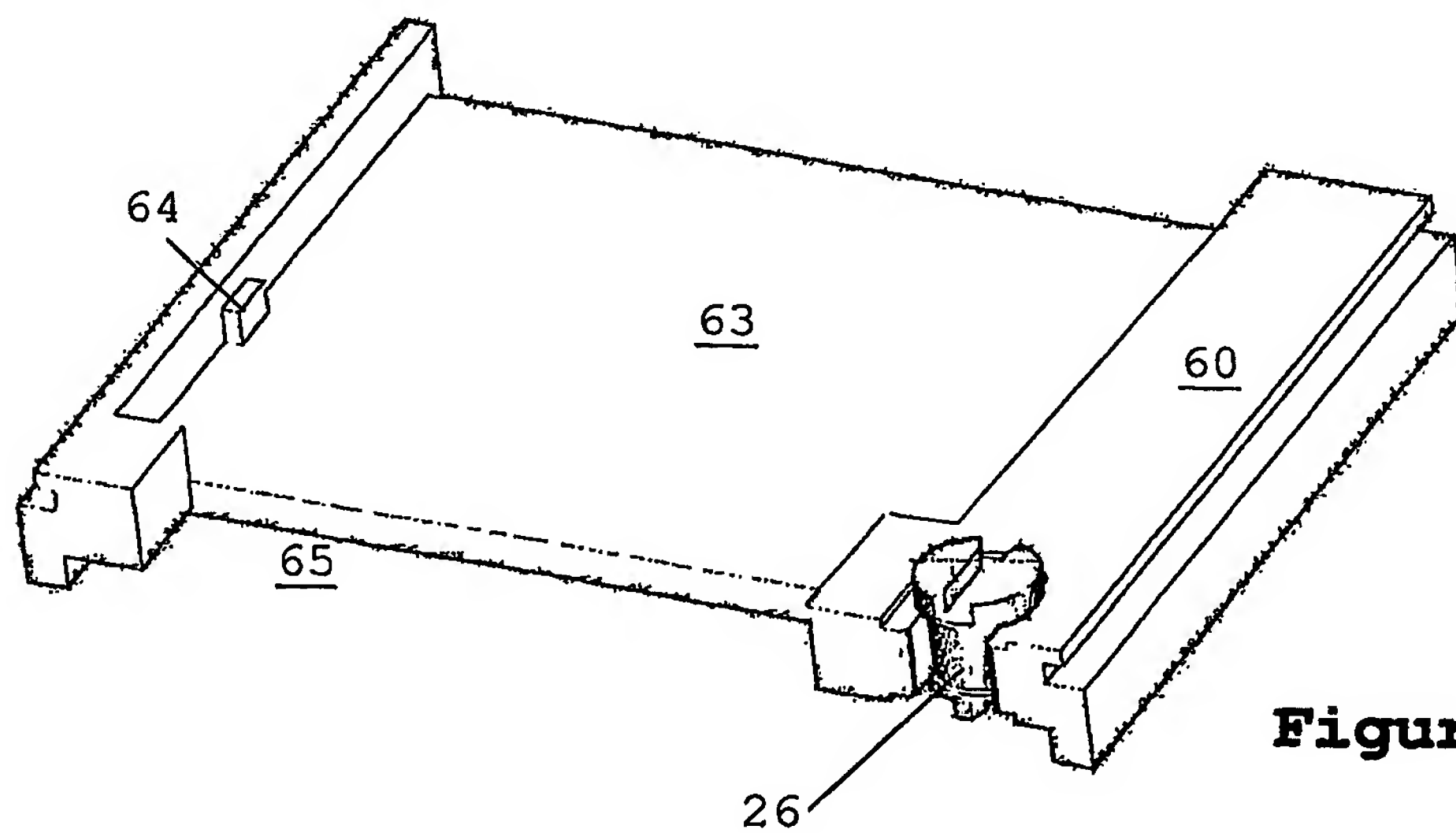
Figur 9



Figur 10



Figur 11



Figur 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01L3/00 A01N1/02 F25D25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L A01N F25D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 101 44 925 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 27 March 2003 (2003-03-27) column 5, line 43 - column 11, line 1	1,2
A	DE 43 00 231 C (SCHULZ PETER) 2 December 1993 (1993-12-02) the whole document	1-18
A	US 2002/051995 A1 (KUMAR RAJAN) 2 May 2002 (2002-05-02) the whole document	1-18
A	US 5 233 844 A (MURPHY MICHAEL ET AL) 10 August 1993 (1993-08-10) the whole document	1-18
A	DE 197 52 085 A (EVOTEC BIOSYSTEMS GMBH) 25 June 1998 (1998-06-25) the whole document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2004

Date of mailing of the international search report

04/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skowronski, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007956

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10144925	A	27-03-2003	DE 10144925 A1	27-03-2003
			AU 1916302 A	18-06-2002
			WO 0246719 A2	13-06-2002
			EP 1340062 A2	03-09-2003
			US 2004065093 A1	08-04-2004
DE 4300231	C	02-12-1993	DE 4300231 C1	02-12-1993
US 2002051995	A1	02-05-2002	US 2002061538 A1	23-05-2002
			US 2002068299 A1	06-06-2002
US 5233844	A	10-08-1993	AT 187411 T	15-12-1999
			AU 660190 B2	15-06-1995
			AU 2499592 A	16-03-1993
			CA 2114949 A1	04-03-1993
			DE 69230405 D1	13-01-2000
			DE 69230405 T2	11-05-2000
			EP 0603235 A1	29-06-1994
			IL 102821 A	31-08-1995
			JP 6509782 T	02-11-1994
			WO 9303891 A1	04-03-1993
DE 19752085	A	25-06-1998	DE 19752085 A1	25-06-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007956

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 B01L3/00 A01N1/02 F25D25/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 B01L A01N F25D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 101 44 925 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 27. März 2003 (2003-03-27) Spalte 5, Zeile 43 - Spalte 11, Zeile 1	1,2
A	DE 43 00 231 C (SCHULZ PETER) 2. Dezember 1993 (1993-12-02) das ganze Dokument	1-18
A	US 2002/051995 A1 (KUMAR RAJAN) 2. Mai 2002 (2002-05-02) das ganze Dokument	1-18
A	US 5 233 844 A (MURPHY MICHAEL ET AL) 10. August 1993 (1993-08-10) das ganze Dokument	1-18
A	DE 197 52 085 A (EVOTEC BIOSYSTEMS GMBH) 25. Juni 1998 (1998-06-25) das ganze Dokument	1-18

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Oktober 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/11/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Skowronski, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007956

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10144925 A	27-03-2003	DE 10144925 A1	27-03-2003
		AU 1916302 A	18-06-2002
		WO 0246719 A2	13-06-2002
		EP 1340062 A2	03-09-2003
		US 2004065093 A1	08-04-2004
DE 4300231 C	02-12-1993	DE 4300231 C1	02-12-1993
US 2002051995 A1	02-05-2002	US 2002061538 A1	23-05-2002
		US 2002068299 A1	06-06-2002
US 5233844 A	10-08-1993	AT 187411 T	15-12-1999
		AU 660190 B2	15-06-1995
		AU 2499592 A	16-03-1993
		CA 2114949 A1	04-03-1993
		DE 69230405 D1	13-01-2000
		DE 69230405 T2	11-05-2000
		EP 0603235 A1	29-06-1994
		IL 102821 A	31-08-1995
		JP 6509782 T	02-11-1994
		WO 9303891 A1	04-03-1993
DE 19752085 A	25-06-1998	DE 19752085 A1	25-06-1998